



## Rofecoxib ed eventi cardiovascolari: analisi finale dello studio APPROVe

**Data** 30 giugno 2009  
**Categoria** cardiovascolare

I pazienti in trattamento episodico hanno mostrato un aumento significativo del tasso di recidiva di fibrillazione atriale, un tasso significativamente maggiore di mortalità da tutte le cause e di ospedalizzazione da eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti in trattamento continuo.

L'aumento del rischio cardiovascolare in associazione agli inibitori della COX-2 è stato evidenziato da numerosi trial clinici. Lo studio APPROVe ha valutato gli effetti della terapia a 3 anni con rofecoxib 25 mg/die nella prevenzione di recidive di polipi intestinali in soggetti con anamnesi positiva di adenoma colorettale. Nel Settembre 2004, il trial è stato sospeso per la comparsa di cardiotossicità nei pazienti che assumevano rofecoxib, evidenza che ha portato al ritiro mondiale del farmaco.

La prima analisi pubblicata dello studio APPROVe (Bresalier RS et al. N Engl J Med. 2005; 352: 1092-102) è stata contestata per la mancanza di dati relativi al follow-up e per la metodologia statistica, che non prendeva in considerazione il tempo di comparsa della cardiotossicità (in genere dopo almeno 18 mesi di terapia) e che presentava un errore nella parte analitica.

Il protocollo dello studio aveva inizialmente previsto un periodo di follow-up per la tossicità durante il trattamento e nei 14 giorni successivi alla sospensione della terapia. Per l'anno seguente venivano registrati solo gli eventi avversi gravi, ma non erano previsti controlli cardiologici sistematici. A seguito dell'evidenza di cardiotossicità da rofecoxib, nel periodo compreso tra agosto 2005 e marzo 2006, è stato effettuato un follow-up aggiuntivo di almeno 1 anno per tutti i partecipanti allo studio al fine di rilevare eventi cardiovascolari e cancro.

Nella presente analisi sono stati riportati i dati dell'estensione del follow-up del trial APPROVe con l'obiettivo di determinare la tossicità cardiovascolare del rofecoxib, i rischi dopo la sospensione della terapia e di quantificare il numero di pazienti già ad elevato rischio cardiovascolare in trattamento con il farmaco.

Lo studio APPROVe, multicentrico (compresi diversi centri di ricerca italiani), randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco ha reclutato 2587 pazienti in 108 centri, ampiamente distribuiti a livello internazionale, tra il 2000 ed il 2001. La durata prevista era di tre anni, ma lo studio è stato interrotto circa due mesi in anticipo a causa dell'ipotesi di cardiotossicità del rofecoxib.

Nel trial sono stati inclusi pazienti di età ≥40 anni con anamnesi positiva di adenoma intestinale, rimosso nelle 12 settimane antecedenti e che non avessero polipi confermati alla colonoscopia. Sono stati esclusi i pazienti in terapia cronica con FANS o aspirina ad alte dosi, ipertensione non controllata ( $>165/95$  mmHg), angina o insufficienza cardiaca congestizia, storia clinica di infarto miocardico, angioplastica coronarica o inserzione di bypass coronarico entro l'anno precedente, storia di stroke o TIA entro i 2 anni precedenti. Il follow-up esteso è stato effettuato mediante intervista telefonica. La presente analisi è stata focalizzata sulla valutazione dell'incidenza combinata di infarto miocardico e stroke non fatali e mortalità da cause cardiovascolari, emorragiche ed ignote. È stato utilizzato il modello di regressione proporzionale di COX per calcolare gli end point in termini di Hazard Ratio (HR).

Sono stati ottenuti dati di follow-up esteso dopo il trattamento su esiti cardiovascolari per l'84% dei pazienti e sulla mortalità per il 95% dei soggetti reclutati nell'APPROVe. In totale, 59 soggetti hanno sperimentato un end point APTC nel gruppo dei trattati con rofecoxib e 34 nel gruppo placebo (HR 1,79; CI 95% 1,17-2,73; p=0,006). Dopo l'aggiustamento per alcune caratteristiche basali dei pazienti (età, sesso, uso di aspirina e rischio cardiovascolare), i valori di HR corrispondevano a 1,72 (1,13-2,62) per l'end point APTC, ad 1,94 (1,09-3,34) per l'infarto miocardico ed a 2,17 (0,98 - 4,80) per lo stroke. La differenza nei rischi cumulativi dell'end point APTC nel gruppo dei trattati con rofecoxib rispetto al placebo mostrava un incremento esponenziale ma non significativo nel tempo, raggiungendo il valore di 1,74% (0,47-3,01) a 36 mesi.

Nel primo anno successivo all'interruzione della terapia, non è stato evidenziato un incremento significativo dei rischi definiti dall'end point APTC. L'HR dell'end point combinato non si modificava nel tempo in maniera sostanziale.

I rischi relativi sono risultati in genere più alti nei soggetti trattati con rofecoxib con fattori di rischio cardiovascolari tipici, soprattutto il diabete, rispetto ai soggetti sani, anche di età più avanzata. I dati su questo punto non possono essere per ora ritenuti conclusivi.

Gli autori riconoscono alcune limitazioni dell'analisi. Le frequenze di eventi cardiovascolari erano troppo basse per riuscire a determinare gli effetti tra i vari sottogruppi di pazienti e l'evoluzione temporale del rischio. La partecipazione al follow-up cardiovascolare esteso è stata molto elevata, ma non ha coinvolto tutti i soggetti inclusi nello studio. Non è stato possibile reperire informazioni sull'uso di aspirina ed altri FANS ed infine, considerato che l'analisi ha valutato la terapia a lungo termine con rofecoxib, è molto difficile estendere i risultati all'impiego di terapie a breve termine.

In conclusione, l'uso di rofecoxib è associato ad aumento delle frequenze di eventi APTC (infarto del miocardio, stroke e morte da cause vascolari). I dati dello studio sono compatibili con un incremento precoce



del rischio, che persiste per un anno dopo l'interruzione della terapia.

#### Conflitto d'interesse

Lo studio è stato finanziato dalla Merck Research Laboratories.

#### Dottoressa Paola Cutroneo

#### Riferimento bibliografico

Baron JA et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. Lancet. 2008; 13 .

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php/](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/)[/url]